



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Medicina II

### **Diarreia: uma etiologia rara**

Joana Faria Silva

---

**Março'2017**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Medicina II

### **Diarreia: uma etiologia rara**

Joana Faria Silva

**Orientado por:**

Dr.<sup>a</sup> Maria Paula Silva Rocha

---

**Março'2017**

## ***Resumo***

A neoplasia gástrica é uma entidade clínica com distribuição mundial, sendo a quinta neoplasia mais frequente do mundo. Quando o diagnóstico é estabelecido, frequentemente a neoplasia já se encontra num estadio avançado, com disseminação para vários órgãos, pelo que o processo de cura nestes doentes é extremamente difícil. De facto, após uma ressecção cirúrgica potencialmente curativa, a taxa de sobrevida aos 5 anos é de apenas 14%. Assim, a recidiva do adenocarcinoma gástrico, após ressecção cirúrgica completa, é frequente e habitualmente ocorre dentro de dois anos, sendo rapidamente fatal, com um tempo médio de morte de 6 meses.

A metastização à distância do adenocarcinoma gástrico é um tipo de recidiva tumoral, ocorrendo mais frequentemente no fígado e no pulmão. Embora raro, outros locais de recidiva são possíveis, nomeadamente o cólon, o recto e a bexiga.

Este trabalho retrata um caso de metastização cólica de adenocarcinoma gástrico primário e tem como objectivo alertar os clínicos e consequentemente aumentar a suspeição clínica para esta entidade, que embora rara, é possível.

***Palavras-chave:*** diarreia, adenocarcinoma gástrico, metastização cólica, carcinoma com células em anel de sinete.

## ***Abstract***

Gastric cancer is a clinical entity with a worldwide distribution, being the fifth most common malignancy in the world. At the time of diagnosis, stomach cancer is often already at an advanced stage with spread to several organs, which leads to a healing process extremely difficult. In fact, after a potentially curative surgical resection, the 5-year survival rate is only 14%. Recurrence of gastric adenocarcinoma, after complete surgical resection, is frequent and usually occurs within two years, being rapidly fatal, with an average time to death of 6 months.

Distant metastases of gastric adenocarcinoma are a type of tumor recurrence and occurs more frequently in the liver and lung. Although rare, other sites of relapse are possible, particularly the colon, rectum and bladder.

This paper reports a case of colonic metastases from primary gastric adenocarcinoma and aims to alert physicians and consequently to increase clinical suspicion to this entity, which although rare, is possible.

***Key-words:*** diarrhea, gastric adenocarcinoma, colonic metastases, signet ring cell carcinoma.

***O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.***

## ***Índice***

<b>Introdução</b>	<b>4</b>
<b>Caso Clínico</b>	<b>5</b>
<b>Discussão</b>	<b>10</b>
<b>Agradecimentos</b>	<b>18</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>19</b>

## Introdução

A neoplasia gástrica é uma entidade frequente com distribuição mundial, sendo, segundo a Organização Mundial de Saúde, a terceira principal causa de morte relacionada com cancro, contando com cerca de 723 000 mortes em 2012. Em Portugal, a neoplasia gástrica é a quarta neoplasia mais frequente em ambos os sexos <sup>[1]</sup>, com uma das taxas de mortalidade mais elevadas da Europa <sup>[2]</sup>.

Quando o diagnóstico de neoplasia gástrica é estabelecido, a doença frequentemente já se encontra num estadio avançado, com disseminação para vários órgãos, pelo que, nestes doentes, o processo de cura se torna difícil e a sobrevivência aos 5 anos, após ressecção cirúrgica completa do carcinoma gástrico, é de apenas 14% <sup>[3]</sup>.

A neoplasia secundária do cólon é rara, estimando-se que corresponda a 0,1-1% da totalidade das neoplasias do cólon. O diagnóstico habitualmente é definido pela presença de achados clínicos e histológicos e pode ser difícil de estabelecer, dado que a lesão metastática pode disseminar-se pelo espaço submucoso, preservando a mucosa, pelo que esta pode apresentar-se sem alterações na colonoscopia <sup>[4]</sup>.

As localizações primárias mais frequentemente implicadas neste tipo de metástases são o estômago, a pele, o pulmão, a mama, o ovário, a próstata e o rim <sup>[5]</sup>.

Assim, a metastização cólica é uma manifestação possível, embora rara, do adenocarcinoma gástrico, podendo corresponder à apresentação inicial da doença maligna oculta ou surgir como recidiva do tumor primário, geralmente nos primeiros cinco anos após o diagnóstico <sup>[3]</sup>.

De seguida é reportado um caso de um doente com metástases no cólon secundárias a um adenocarcinoma gástrico do tipo misto com células em anel de sinete, diagnosticado no contexto de um quadro clínico de diarreia aquosa, com o objetivo de alertar os clínicos para a possibilidade desta entidade, que embora rara, é possível.

## Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 53 anos de idade, leucodérmico, com antecedentes pessoais de angina de Prinzmetal, diagnosticada há 5 anos e medicada com nifedipina 30mg 1 id e nitroglicerina transdérmica 5mg 12h/dia, síndrome depressivo crónico relacionado com a sua situação socioeconómica, medicado com alprazolam 0,25mg 1 id, escitalopram 10mg 1 id e mirtazapina 30mg 1 id, hábitos tabágicos activos, com uma carga tabágica de cerca de 20 UMAs, e antecedentes familiares de neoplasia do pulmão, diagnosticada num irmão aos 45 anos.

Iniciou, cerca de dois anos antes, um quadro de queixas dispépticas, designadamente azia e pirose e epigastralgias pós-prandiais, tendo recorrido ao seu Médico de Família, que solicitou a realização de uma Endoscopia Digestiva Alta (EDA), a qual revelou a presença de uma úlcera gástrica no antro, sem alterações macroscópicas nem anatomopatológicas sugestivas de malignidade, e uma infecção por *Helicobacter pylori* concomitante. Por conseguinte, foi administrada terapêutica para erradicação do *H. pylori*, tendo sido efectuado o seguinte esquema: IBP 2id (1 mês) + Amoxicilina 1gr 2id e Claritromicina 500mg 2id (7 dias). Após conclusão do tratamento, o doente apresentou melhoria clínica, com regressão das queixas dispépticas, e realizou o Teste Respiratório da Urease, o qual deu negativo, não havendo, contudo, confirmação histológica da erradicação do *Helicobacter pylori*.

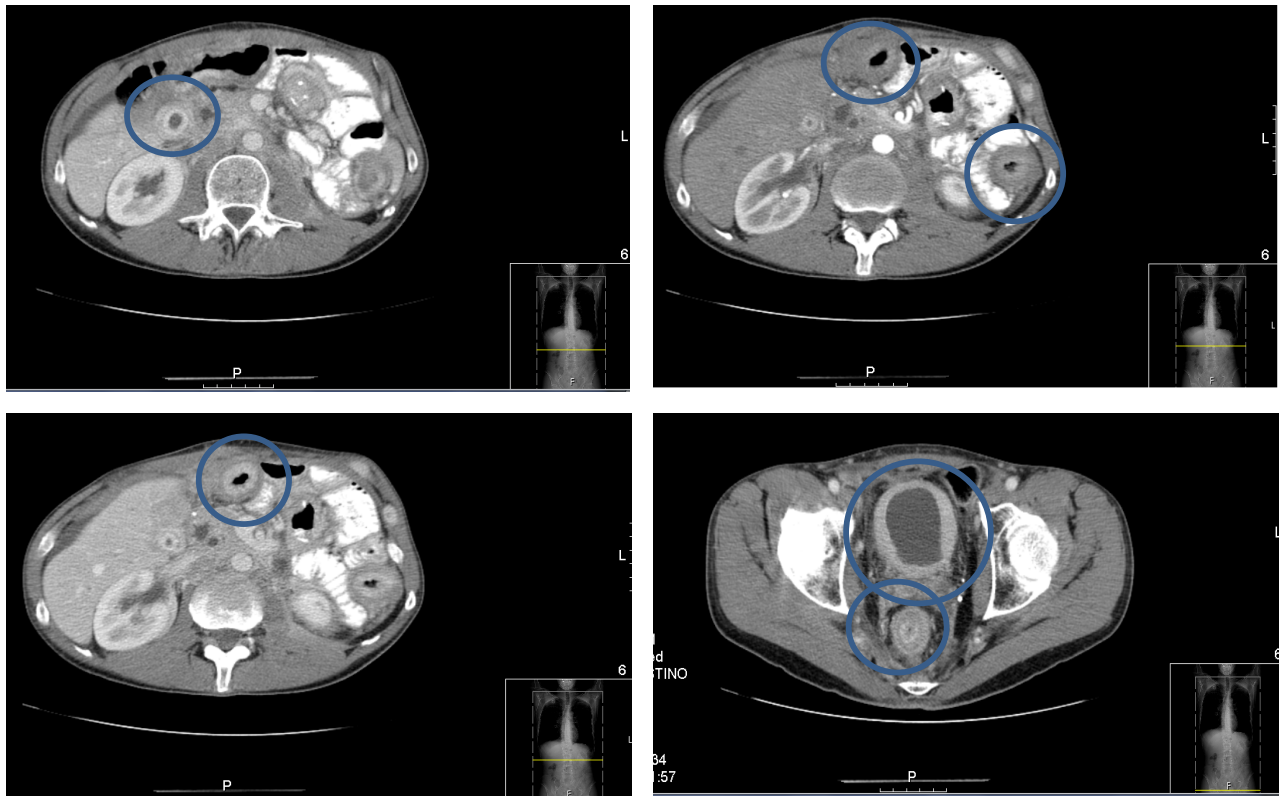
Um ano depois, em Agosto de 2014, o doente iniciou de novo quadro de epigastralgias fortes e persistentes, sem relação com a ingestão de alimento e que não cediam à terapêutica habitual, pelo que recorreu ao Hospital de Santa Maria, um mês depois, tendo ficado internado no Serviço de Medicina II D para esclarecimento etiológico do quadro clínico. Durante o internamento, foi submetido a nova EDA, que identificou uma extensa lesão infiltrativa desde o cárdia até ao antro proximal, cuja histologia revelou corresponder a um “*adenocarcinoma, predominantemente carcinoma muco-celular com pequenos focos de adenocarcinoma tubular (tipo intestinal, segundo Classificação de Lauren), extensamente ulcerado. Simultaneamente, há evidência de gastrite crónica activa intensa associada à presença de abundante quantidade de bacilos do tipo H. pylori.*”, tendo sido estabelecido o diagnóstico de adenocarcinoma gástrico.

Face ao diagnóstico, foram realizados 3 ciclos de quimioterapia neoadjuvante com Cisplatina e 5-FU, e, em Janeiro de 2015, foi submetido a uma gastrectomia total + D2, cuja análise anátomo-patológica da peça operatória revelou *“Adenocarcinoma gástrico de tipo misto (carcinoma pouco coeso e adenocarcinoma tubular) que invade toda a parede do órgão até à subserosa, invasões vasculares por células tumorais e metástases em 14 dos 15 gânglios dissecados, 3 dos quais com extensão extracapsular para o tecido adiposo adjacente. Estadiamento: p T3 N3a M1.”*. Após a cirurgia de ressecção, efectuou quimioterapia adjuvante com Cisplatina e 5-FU, que concluiu em Abril de 2015, sem significativas intercorrências. Manteve regular vigilância, tendo a última avaliação de rotina sido em Dezembro de 2015 e, até à data, não apresentou evidência de recorrência.

No início de Janeiro de 2016, o doente iniciou um quadro de diarreia aquosa, com mais de 10 dejeções por dia, tanto diurnas como nocturnas, sem muco, sangue ou pus, acompanhado de dor abdominal do tipo cólica, que surgia durante e após ingestão alimentar, anorexia, vómitos pós-prandiais, enfartamento pós-prandial precoce e uma perda ponderal de cerca de 6% do seu peso habitual.

O doente negava alterações do estado de consciência, cefaleias, febre, disfagia, icterícia, colúria, acolia, alternância diarreia e obstipação, hematemeses, melenas, hematoquezias, rectorragias, queixas anorrectais, flushing, dispneia, mialgias, artralgias ou queixas de outros órgãos e sistemas.

Em Fevereiro de 2016, quatro semanas após o início do quadro, numa consulta de Oncologia, referiu a sintomatologia ao seu Médico Assistente e apresentou a tomografia computadorizada (TC) toraco-abdomino-pélvica, realizada a 26 de Janeiro de 2016, que tinha sido requerida pelo mesmo para follow up, na qual se distinguiu um *“marcado espessamento concêntrico de várias ansas do intestino delgado, um envolvimento adenopático lomboaórtico e celíaco, um marcado espessamento concêntrico da bexiga e ainda um espessamento concêntrico acentuado da parede rectal com densificação do tecido adiposo peritoneal, bem como uma lâmina de líquido ascítico peri-hepático, adjacente à vertente anterior do fígado. O fígado apresentava-se normodimensionado, com índices de atenuação homogéneos e sem ectasia das vias biliares. Sem carcinomatose peritoneal aparente.”*.



**Imagem 1. Tomografia Computorizada Toraco-Abdomino-Pélvica revelando marcado espessamento de várias ansas intestinais, recto e bexiga.**

Deste modo, foi proposto pelo Médico Assistente o internamento no Serviço de Medicina II D do HSM, para controlo sintomático e esclarecimento etiológico da diarreia e quadro consumptivo.

Ao exame objectivo, o doente apresentava-se vígil, consciente e orientado, emagrecido (IMC: 16,4 Kg/m<sup>2</sup>), com pele e mucosas anictéricas, descoradas e hidratadas. Hemodinamicamente estável, apirético, eupneico em ar ambiente e em repouso, com SpO<sub>2</sub> de 98%. Sem adenopatias palpáveis nas cadeias ganglionares superficiais, nomeadamente na região supraclavicular esquerda. À auscultação cardíaca, S1 e S2 presentes, normofonéticos, rítmicos, sem sopros ou extrassons e sem atrito pericárdico. Auscultação pulmonar com murmúrio vesicular mantido e simétrico, sem ruídos adventícios e sem atrito pleural. Abdómen distendido, com presença de cicatriz cirúrgica mediana supraumbilical sem sinais inflamatórios. Ruídos hidroaéreos presentes, de timbre e intensidade aumentados. Presença de submacicez na área gástrica e restante percussão abdominal sem alterações de relevo. Mole, depressível e indolor à palpação superficial e profunda, sem defesa nem sinais de irritação peritoneal. Objectivou-se zona de empastamento na região epigástrica,



sem individualização de massas. Ausência de organomegalias palpáveis. Sem evidência de ascite. Membros inferiores sem edemas ou sinais de trombose venosa profunda. Exame neurológico sumário sem sinais neurológicos focais e sem sinais meníngeos.

Durante o internamento, foi pedido estudo analítico que revelou uma anemia normocítica e normocrômica (Hb 10,9 g/dl; VGM 87,8 fL; HGM 27,6 pg), com ferro sérico de 60 µg/dl, CTFF de 358 µg/dl, ferritina de 18,2 ng/dl e saturação de ferro de 11%, e uma hipoproteïnemia (proteínas totais: 5,6 g/dl). A radiografia do tórax realizada não apresentou evidência de derrame pleural e o electrocardiograma não demonstrou alterações de relevo.

Perante uma diarreia de causa inexplicada, foi iniciada uma investigação orientada para identificar uma possível etiologia infecciosa, inflamatória ou neoplásica. Deste modo, foram solicitadas serologias, para HIV 1 e 2 e CMV IgM, e coproculturas para exame parasitológico, *Shigella spp*, *Campylobacter spp*, *Yersinia spp*, Toxina *Clostridium difficile*, *Salmonella spp*, *Criptosporidium*, que se revelaram negativas. Foram também pedidos marcadores tumorais, que revelaram valores de CEA 0,5 ng/ml, CA 19-9 2,9 U/ml, alfa feto proteína 31,7 ng/ml e PSA 0,67 ng/ml.

Dada a sintomatologia apresentada e as alterações observadas na TC realizada em Janeiro, efectuou-se durante o internamento uma endoscopia digestiva alta (EDA), que revelou uma anastomose esofagojejunal sem irregularidades ou lesões, e uma colonoscopia total, que revelou “...áreas segmentares de mucosa de aspecto polipóide, edemaciado e de consistência e friabilidade aumentadas, intercaladas com áreas de mucosa de aspecto normal. A observação da mucosa não foi além dos 50 cm, por impossibilidade de progressão devido a estenose inultrapassável.”.

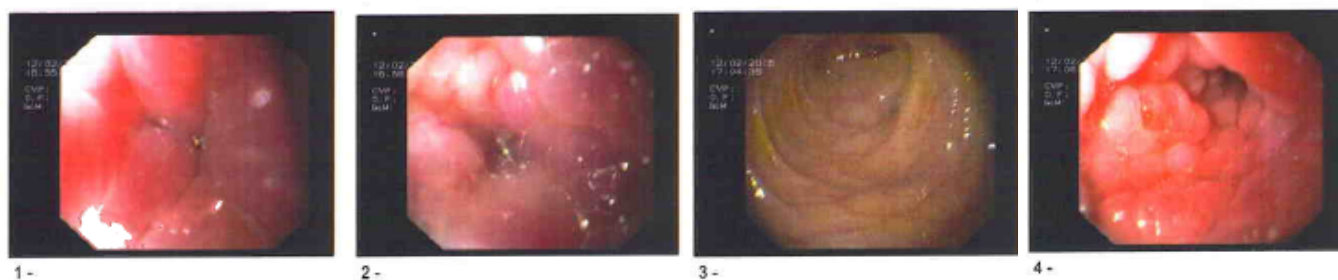


Imagem 2. Colonoscopia total evidenciando alterações da mucosa do recto e do cólon.

Foram realizadas biópsias de vários segmentos da porção distal do cólon descendente, cólon sigmóide e recto, cujo estudo histológico revelou uma *“infiltração por células de carcinoma com morfologia de anel de sinete, compatível com origem gástrica”*.

Perante a clínica e os resultados obtidos nos exames complementares de diagnóstico, concluiu-se a existência de recidiva à distância, com metastização cólica secundária a tumor primitivo de origem gástrica.

Após o estabelecimento do diagnóstico final, observou-se uma deterioração rápida e progressiva do quadro clínico, com indicação apenas para terapêutica paliativa de suporte, tendo o óbito sido registado em Maio de 2016.

## Discussão

A neoplasia do estômago é uma entidade frequente, com distribuição mundial [5].

Estima-se que em 2012 foram diagnosticados cerca de um milhão de novos casos de neoplasia do estômago (951 000 casos, 6,8% do total da incidência de neoplasias), pelo que esta é a quinta neoplasia mais frequente do mundo, depois das neoplasias do pulmão, da mama, do colón e da próstata. Tal representa uma considerável mudança do paradigma das neoplasias, uma vez que em 1975 a neoplasia do estômago era o cancro mais frequente a nível mundial. Mais de 70% dos casos de neoplasia do estômago ocorreram nos países em desenvolvimento (677 000 casos), sendo que mais de metade do total dos novos casos ocorreram na Ásia Oriental. Os dados indicam igualmente que as taxas de incidência padronizadas pela idade são duas vezes mais altas no sexo masculino do que no sexo feminino. A neoplasia do estômago é, a nível mundial, a terceira principal causa de morte relacionada com cancro em ambos os sexos, tendo sido responsável por 723 000 mortes, 8,8% de todas as mortes por cancro, em 2012 [6].

Em Portugal, a neoplasia do estômago segue a tendência mundial, sendo actualmente a quarta neoplasia mais frequente, tanto no sexo masculino como no sexo feminino, e apresenta uma elevada taxa de mortalidade, com valores de 13,1 mortes por 100 000 habitantes em 2014, sendo das mais altas da Europa [1].

O adenocarcinoma gástrico representa mais 90% de todas as neoplasias do estômago. O linfoma, o tumor do estroma gastrointestinal (GIST), o tumor carcinoide e o carcinoma pavimento-celular constituem os restantes tipos histológicos possíveis [7]. Dado a sua frequência e importância neste caso clínico, o adenocarcinoma será o tipo de carcinoma gástrico abordado daqui em diante.

Segundo a classificação de Lauren, criada em 1965, o adenocarcinoma gástrico pode ser classificado em dois principais tipos morfológicos: o tipo I ou tipo intestinal e o tipo II ou tipo difuso [8].

Os estudos epidemiológicos indicam que o adenocarcinoma do tipo difuso é mais frequentemente observado em mulheres e indivíduos mais jovens, enquanto o adenocarcinoma do tipo intestinal é mais frequentemente associado à infecção por

*Helicobacter pylori* e a metaplasia intestinal <sup>[8][9]</sup>. De facto, na origem do adenocarcinoma do tipo intestinal, verificou-se a presença de uma sequência progressiva de eventos, nomeadamente gastrite não atrófica, gastrite atrófica crónica, metaplasia intestinal, displasia e, por fim, carcinoma, progressão esta que não se observa na carcinogénese do adenocarcinoma do tipo difuso. Assim, enquanto o adenocarcinoma do tipo intestinal se relaciona com factores ambientais, como infecção por *H. pylori*, dieta e estilo de vida, o tipo difuso é mais frequentemente associado a anormalidades genéticas.

O adenocarcinoma gástrico do tipo difuso consiste caracteristicamente num agregado de células dispersas, com baixa diferenciação e pouca coesão <sup>[10]</sup>, e habitualmente atinge extensas áreas do estômago, devido ao seu alto potencial de disseminação.

No caso clínico descrito, o resultado da peça operatória da gastrectomia total realizada em Janeiro de 2015 indicou a presença de um adenocarcinoma gástrico de tipo misto, composto por carcinoma pouco coeso e adenocarcinoma tubular, que invadia toda a parede do órgão até à subserosa e apresentava envolvimento vascular e dos gânglios linfáticos regionais.

A classificação da Organização Mundial da Saúde (2010) reconhece quatro principais padrões histológicos de adenocarcinoma gástrico, nomeadamente: tubular, papilar, muco-celular e pouco coeso (incluindo carcinoma com células em anel de sinete). Histologicamente, o carcinoma gástrico habitualmente demonstra uma marcada heterogeneidade, tanto a nível de arquitectura como a nível celular, sendo comum a coexistência de elementos dos diferentes padrões histológicos, pelo que a classificação baseia-se no padrão histológico predominante <sup>[8]</sup>.

Devido à sua natureza celular e histológica, quando o adenocarcinoma pouco coeso ocorre, particularmente, na região do antro gástrico com envolvimento da serosa, habitualmente apresenta invasão linfática e vascular e metástases nos gânglios linfáticos regionais <sup>[8]</sup>, o que o torna um carcinoma agressivo e com um prognóstico reservado.

Em cerca de 5% das neoplasias gástricas primárias ocorre atingimento da camada muscular do estômago, tal como no caso descrito, tornando a parede gástrica espessa e rígida, devido à infiltração maligna, que resulta numa diminuição da

motilidade gástrica. Esta condição é conhecida como linite plástica e ocorre mais frequentemente na presença de adenocarcinoma do tipo difuso. A linite plástica está associada a um prognóstico reservado. Com efeito, num estudo com pacientes com o diagnóstico de linite plástica, mais de metade apresentava doença metastática aquando do diagnóstico <sup>[11]</sup>.

O adenocarcinoma gástrico apresenta vários factores predisponentes, nomeadamente infecção por *Helicobacter pylori*, dieta, tabagismo, história de cirurgia gástrica prévia, gastrite crónica atrofica, entre outros. Dentro dos enumerados, o doente do caso clínico descrito apresentava, como principais factores de risco, o tabagismo e a infecção por *Helicobacter pylori*, cuja erradicação não foi confirmada por exame histológico.

Estudos indicam que o tabagismo está associado a um aumento da incidência de adenocarcinoma gástrico de forma dose-dependente, tanto em número de cigarros como em duração do hábito tabágico <sup>[12]</sup>, pelo que a cessação tabágica é uma atitude benéfica, dado que reduz o risco associado e, portanto, deve ser recomendada.

A infecção por *Helicobacter pylori* é considerada um factor de risco *major* para adenocarcinoma gástrico, sendo que diversos estudos validaram esta relação <sup>[13][14]</sup>. Actualmente, nos países desenvolvidos, aproximadamente 36% dos carcinomas gástricos são exclusivamente atribuíveis à infecção por *H. pylori* <sup>[15]</sup>.

Está descrito na literatura que a infecção por *H. pylori* é a principal causa de úlcera péptica, linfoma gástrico e adenocarcinoma gástrico. Esta bactéria encontra-se presente em mais de metade da população mundial, contudo apenas cerca de 15% das pessoas colonizadas desenvolvem doença <sup>[16]</sup>.

O doente do caso clínico descrito apresentava história pessoal de úlcera gástrica, com diagnóstico estabelecido por meio de uma EDA com biópsia, a qual revelou igualmente presença de infecção por *H. pylori*. Tal sugere a existência de um certo grau de inflamação na mucosa gástrica, provavelmente em resposta à infecção prolongada por *H. pylori*, previamente ao desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico.

Sabe-se actualmente que a inflamação é o mecanismo fisiopatológico central na infecção por *H. pylori*. Por um lado, considera-se que a localização da inflamação influencia o tipo de patologia decorrente da infecção por *H. pylori*, apesar de não

estarem esclarecidos os determinantes da distribuição da inflamação no estômago. De facto, verificou-se que uma inflamação predominantemente do antro leva a um aumento da produção de ácido gástrico, que predispõe ao aparecimento de úlceras duodenais. Por sua vez, uma inflamação predominantemente do corpo gástrico está associada a uma hipocloridria e ao aparecimento de úlceras gástricas e adenocarcinoma gástrico <sup>[16]</sup>.

Por outro lado, a persistência da infecção desempenha um papel fulcral na patogénese associada ao *H. pylori*. Na verdade, verificou-se que as úlceras pépticas ocorrem principalmente em meados da idade adulta, após muitos anos de infecção e inflamação, enquanto o adenocarcinoma gástrico ocorre mais frequentemente no final da idade adulta, após um período ainda mais prolongado de inflamação crónica e lesão epitelial <sup>[16]</sup>.

Várias hipóteses foram propostas para explicar o papel do *H. pylori* na carcinogénese gástrica, no entanto o mecanismo exacto ainda não está completamente esclarecido <sup>[15]</sup>.

Todas as estirpes de *H. pylori* habitualmente persistem por um longo período de tempo no estômago e têm a capacidade de causar inflamação, no entanto apenas cerca de 0,5-2% das infecções resultam em adenocarcinoma gástrico. Assim, pensa-se que a carcinogénese associada à infecção por *H. pylori* resulta de uma complexa interacção entre factores específicos de virulência da bactéria, susceptibilidade genética do próprio hospedeiro e factores ambientais <sup>[16]</sup>.

Perante um doente com um quadro clínico de diarreia aquosa acompanhada de emagrecimento deverá ser iniciada uma investigação no sentido de identificar uma possível etiologia infecciosa, inflamatória ou neoplásica. Na avaliação analítica sumária à admissão no serviço destacava-se uma anemia normocítica normocrómica de etiologia ferropénica, sem demais alterações analíticas de relevo.

Assim, na suspeita de uma possível gastroenterite infecciosa foram solicitadas serologias e coproculturas para exame parasitológico, cujo resultado foi negativo, excluindo-se assim uma possível causa infecciosa.

Dada a sintomatologia de diarreia aquosa, com mais de 10 dejeções por dia, tanto diurnas como nocturnas, sem muco, sangue ou pus, acompanhada de dor abdominal do tipo cólica, a presença de um quadro consumptivo, com perda ponderal

de cerca de 6% do peso habitual, a objectivação ao exame físico de um empastamento na região epigástrica, sem individualização de massas, e as alterações visualizadas na TC, nomeadamente um “...*marcado espessamento concêntrico de várias ansas do intestino delgado, um envolvimento adenopático lombo-aórtico e celíaco, um marcado espessamento concêntrico da bexiga e ainda um espessamento concêntrico acentuado da parede rectal com densificação do tecido adiposo peritoneal...*”, foi colocada a hipótese de diagnóstico de Doença Inflamatória Intestinal. Deste modo, foi solicitada uma EDA e uma colonoscopia total, tendo este último exame complementar de diagnóstico objectivado áreas segmentares de mucosa de aspecto polipóide, edemaciado e de consistência e friabilidade aumentadas, intercaladas com áreas de mucosa de aspecto normal, bem como uma estenose inultrapassável, apoiando assim a hipótese de uma doença de Chron. No entanto, com o resultado das biópsias realizadas aquando da colonoscopia, a hipótese de se tratar de uma causa inflamatória foi excluída, uma vez que revelaram “*infiltração por células de carcinoma com morfologia de anel de sinete, compatível com origem gástrica*”, confirmando-se assim uma etiologia neoplásica.

Perante o diagnóstico de doença neoplásica do cólon, é importante num primeiro momento definir se a mesma representa uma neoplasia primária ou uma metástase. Neste caso clínico, dada a história pregressa de neoplasia gástrica e o resultado histológico das biópsias, identificando um carcinoma com células em anel de sinete, compatível com origem gástrica, assumiu-se, como diagnóstico definitivo, uma metastização cólica de adenocarcinoma gástrico primário.

A neoplasia secundária do cólon é uma entidade extremamente rara, representando aproximadamente 0,1-1% da totalidade das neoplasias do cólon [5], e habitualmente está associada a tumores pouco diferenciados, com ou sem células em anel de sinete [17].

A metastização para o cólon encontra-se mais frequentemente associada às neoplasias do estômago, da pele, do pulmão, da mama, do ovário, da próstata e do rim [5].

O envolvimento neoplásico secundário do cólon pode resultar de disseminação peritoneal ou pode ocorrer por extensão directa para os órgãos vizinhos ou ainda por via hematogénea ou via linfática [17–19]. Neste caso clínico, dada a ausência de

evidência de carcinomatose peritoneal e metastização hepática, parece mais provável que a extensão para o cólon tenha ocorrido por invasão directa das estruturas adjacentes, dado o envolvimento ganglionar lomboaórtico e celíaco concomitante.

Com efeito, a história natural do adenocarcinoma gástrico com metastização para outros órgãos é frequente, pois, aquando do diagnóstico, a neoplasia frequentemente já se encontra num estadio avançado, por presença de poucos sintomas e habitualmente muito inespecíficos ou até mesmo ausência de qualquer sintomatologia numa fase inicial da doença. No mundo ocidental mais de dois terços dos casos de adenocarcinoma gástrico são diagnosticados numa fase em que o tumor primário é localmente irressecável ou já existem metástases à distância <sup>[5]</sup>.

O adenocarcinoma gástrico metastiza mais frequentemente para o peritoneu, fígado, pulmão ou gânglios linfáticos regionais <sup>[5][20]</sup>, e embora possa metastizar para outros locais, é uma situação pouco comum. Metástases para locais menos comuns, bem como metástases múltiplas estão mais frequentemente associadas ao adenocarcinoma gástrico do tipo difuso com células em anel de sinete <sup>[20]</sup>.

No caso do adenocarcinoma primário do estômago, as metástases para o cólon podem surgir como forma de apresentação da doença neoplásica <sup>[5]</sup>, ou podem surgir como recidiva, geralmente nos primeiros cinco anos após o diagnóstico <sup>[4]</sup>.

Nos doentes em que é possível a realização de uma ressecção curativa do adenocarcinoma gástrico, 40-65% irá apresentar recidiva da doença <sup>[21]</sup>, geralmente nos dois primeiros anos após a ressecção cirúrgica completa, com uma reduzida taxa de sobrevivência <sup>[3]</sup>.

Os padrões mais frequentes de recorrência incluem a recidiva loco-regional, recidiva à distância e recidiva peritoneal <sup>[3]</sup>. Um estudo realizado pelo American College of Surgeons revelou que a recorrência, após uma tentativa de ressecção curativa, foi local em 22 %, regional em 40% e à distância em 59% dos doentes <sup>[22]</sup>. É de notar, assim, a elevada taxa de doentes que apresenta recidiva à distância, mesmo após à ressecção cirúrgica do tumor primitivo, tal como se verificou no caso em análise.

Poucos casos de metastização para o cólon estão descritos na literatura <sup>[20]</sup>. Entre 1936 e 1989 foram descritos 39 casos de linite plástica gástrica com metastização para o cólon <sup>[11]</sup>. Nos últimos 10 anos, apenas quatro casos de carcinoma



gástrico com metástases no cólon foram descritos na literatura inglesa <sup>[20]</sup>. Particularmente em Portugal, está descrito apenas um caso clínico de metastização cólica secundária a adenocarcinoma gástrico.

A clínica da metastização cólica é inespecífica e variável, sendo clinicamente indistinguível de uma neoplasia primária do cólon <sup>[18][19]</sup>, e inclui desde a ausência de sintomas até à anemia sintomática, alterações do trânsito intestinal, massa palpável, hemorragia digestiva, oclusão intestinal, perfuração cólica ou ascite. No caso em análise, a diarreia foi o sintoma que dominou o quadro e levantou a suspeita clínica.

O diagnóstico de neoplasia secundária do cólon é definido pelos achados clínicos e histológicos, e poderá ser dificultado pelo facto de, nas fases iniciais, a mucosa se encontrar frequentemente poupada, dado a infiltração neoplásica ter início na serosa ou submucosa. Deste modo, os exames complementares de diagnóstico habitualmente realizados podem revelar unicamente alterações inespecíficas, designadamente modificação do padrão das haustras, do peristaltismo ou da distensibilidade, que não implicam um diagnóstico definitivo <sup>[17-19]</sup>.

Os exames endoscópicos assumem assim uma importância fundamental, uma vez que possibilitam a realização de biópsias e subsequente estudo histológico. A apresentação endoscópica da infiltração do cólon por um adenocarcinoma gástrico pode assumir várias formas, que incluem mucosa granular e friável, perda do padrão vascular, erosões e ulcerações superficiais, lesões polipóides ou papulosas, nódulos e quistos submucosos, no entanto o aspecto de linite plástica, com estreitamento difuso ou com estenoses segmentares por infiltração extrínseca, é o mais característico <sup>[5]</sup>.

O diagnóstico diferencial inclui uma multiplicidade de patologias, entre as quais a neoplasia primária do cólon, doença de Chron, tuberculose intestinal, entre outras <sup>[5]</sup>.

Com efeito, o aspecto macroscópico da mucosa visualizado na colonoscopia pode sugerir uma Doença Inflamatória Intestinal, particularmente doença de Chron <sup>[18][19]</sup>, dada a afecção segmentar da mucosa intercalada com áreas da mucosa livres de doença, pelo que o exame endoscópico pode não conseguir distinguir uma etiologia inflamatória de uma etiologia neoplásica, tal como se verificou neste caso. Assim, apenas o aspecto histológico, obtido por meio de biópsias, permite estabelecer o diagnóstico de doença neoplásica.

Uma vez estabelecido o diagnóstico, a terapêutica paliativa de suporte habitualmente é o único tratamento que se pode oferecer a estes doentes. A ocorrência de metástases para o cólon condiciona um prognóstico muito reservado com uma sobrevida média de quatro a oito meses <sup>[3][5]</sup>, tal como se verificou neste caso clínico.

Em conclusão, embora seja muito raro, a metastização cólica a partir de um adenocarcinoma primário do estômago é uma entidade clínica real, sendo mais frequentemente associada ao adenocarcinoma gástrico do tipo difuso com células em anel de sinete <sup>[20]</sup>. Assim, o clínico deve estar atento a sintomas específicos de órgão, uma vez que podem significar presença de doença metastática, em contexto de neoplasia primária conhecida ou desconhecida, de modo a possibilitar um diagnóstico precoce e um tratamento adequado.

## **Agradecimentos**

A realização do Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina representa um trabalho individual, no entanto este não seria possível sem o apoio, suporte e amizade, que me foi dado durante a sua realização. Assim, gostaria de agradecer a todos aqueles que estiveram sempre ao meu lado.

Ao Professor Doutor Rui Victorino, director do Serviço de Medicina II do Hospital de Santa Maria, por me ter acolhido no Serviço de Medicina II D e permitir a realização deste trabalho no âmbito da Clínica Universitária de Medicina II.

À Dr.<sup>a</sup> Paula Rocha, orientadora desta dissertação, agradeço todo o apoio, o acompanhamento e as críticas, a partilha do conhecimento e as valiosas contribuições para a realização deste trabalho. Sem a sua paciência, disponibilidade e bondade este trabalho não seria possível. Obrigada por ter feito parte do meu percurso académico.

Aos meus pais, uma palavra de reconhecimento muito especial, pelo amor incondicional que têm por mim e por sempre me apoiarem ao longo de todos estes anos.

Ao meu namorado, companheiro de todos os momentos.

Por fim, a todos os meus amigos, que sempre estiveram presentes e sempre me apoiaram em tudo.

Um sincero muito obrigada a todos.

## Bibliografia

- [1] Programa Nacional para as Doenças Oncológicas, “Doenças Oncológicas em Números – 2015,” *Ministério da Saúde - Direção-Geral Saúde*, 2016.
- [2] A. Ferro *et al.*, “Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980-2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype,” *Eur. J. Cancer*, vol. 50, no. 7, pp. 1330–1344, 2014.
- [3] M. D’Angelica, M. Gonen, M. F. Brennan, A. D. Turnbull, M. Bains, and M. S. Karpeh, “Patterns of Initial Recurrence in Completely Resected Gastric Adenocarcinoma,” vol. 240, no. 5, pp. 808–816, 2004.
- [4] K. Tanakaya, H. Takeuchi, Y. Yasui, A. Takeda, Y. Umeda, and I. Murakami, “Metastatic Carcinoma of the Colon Similar to Crohn’s Disease: A Case Report,” *Acta Med. Okayama*, vol. 58, no. 4, pp. 217–220, 2004.
- [5] C. S. Andrade *et al.*, “Metastização Cólica: Uma forma rara de apresentação do carcinoma gástrico,” *J. Port. Gastrenterologia*, vol. 16, pp. 72–76, 2009.
- [6] J. Ferlay *et al.*, “Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012,” *Int. J. Cancer*, vol. 136, no. 5, pp. E359–E386, 2014.
- [7] R. S. DeVita VT, Lawrence TS, *DeVita, Hellman, and Rosenberg’s Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- [8] B. Hu, N. El Hajj, S. Sittler, N. Lammert, R. Barnes, and A. Meloni-Ehrig, “Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology,” *J. Gastrointest. Oncol.*, vol. 3, no. 3, pp. 251–261, 2012.
- [9] J. Parsonnet, D. Vandersteen, J. Goates, R. K. Sibley, J. Pritikin, and Y. Chang, “Helicobacter pylori infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 83, no. 9, pp. 640–3, May 1991.
- [10] E. C. Cabebe, “Gastric Cancer Workup: Approach Considerations, Imaging Studies, Histologic Findings,” *Medscape*, 2017. [Online]. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/278744-workup#c6>. [Accessed: 01-Mar-2017].
- [11] R. M. Katon, S. J. Brendler, and K. Ireland, “Gastric Linitis Plastica with Metastases to the Colon: A Mimic of Crohn’s Disease,” *J. Clin. Gastroenterology*, vol. 11, no. 5, pp. 555–60, 1989.
- [12] J. Steevens, L. J. Schouten, R. a Goldbohm, and P. a van den Brandt, “Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of subtypes of oesophageal and gastric cancer: a prospective cohort study,” *Gut*, vol. 59, no. 1, pp. 39–48, 2010.
- [13] G. D. Eslick, L. L. Lim, J. E. Byles, H. Xia, and N. J. Talley, “Association of Helicobacter pylori Infection With Gastric Carcinoma: A Meta-Analysis,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 94, no. 9, 1999.
- [14] L. E. Hansson *et al.*, “Helicobacter pylori infection: independent risk indicator of gastric adenocarcinoma,” *Gastroenterology*, vol. 105, no. 4, pp. 1098–103, Oct. 1993.
- [15] S. E. Crowe, “Association between Helicobacter pylori infection and gastrointestinal malignancy,” *UpToDate*, 2016. [Online]. Available: [http://www.uptodate.com/contents/association-between-helicobacter-pylori-infection-and-gastrointestinal-malignancy?source=search\\_result&search=association+between+helicobacter+pylori+and+gastrointestinal+cancer&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/association-between-helicobacter-pylori-infection-and-gastrointestinal-malignancy?source=search_result&search=association+between+helicobacter+pylori+and+gastrointestinal+cancer&selectedTitle=1~150). [Accessed: 21-Feb-2017].
- [16] J. C. Atherton, “The Pathogenesis of Helicobacter pylori – Induced Gastro-Duodenal diseases,” *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, vol. 1, no. 1, pp. 63–96, 2006.

- [17] H. C. Lee, M. T. Yang, K. Y. Lin, H. Y. Tu, T. A. Zhang, and P. H. Chen, "Metastases from gastric carcinoma to colon in the form of multiple flat elevated lesions: A case report," *Kaohsiung J. Med. Sci.*, vol. 20, no. 11, pp. 552–557, 2004.
- [18] E. J. Balthazar, H. D. Rosenberg, and M. M. Davidian, "Primary and Metastatic Scirrhus Carcinoma of the Rectum," *Am. J. Roentgenology*, vol. 132, pp. 711–715, 1979.
- [19] J. Lammer, K. Dirschmid, and H. Hugel, "Carcinomatous Metastases to the Colon Simulating Crohn's Disease," *Gastrointest. Radiol.*, vol. 6, pp. 89–91, 1981.
- [20] I. Seow-En and F. Seow-Choen, "Intestinal type gastric adenocarcinoma with unusual synchronous metastases to the colorectum and bladder," *World J. Clin. Cases*, vol. 3, no. 6, pp. 533–537, 2015.
- [21] J. S. Macdonald *et al.*, "Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 345, no. 10, pp. 725–730, 2001.
- [22] H. J. Wanebo, B. J. Kennedy, J. Chmiel, G. Steele, D. Winchester, and R. Osteen, "Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons.," *Ann. Surg.*, vol. 218, no. 5, pp. 583–92, 1993.